

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 67

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des Tumeurs du Sein
à Tissus multiples

*(Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique
de la Faculté de Médecine de Lyon).*

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Décembre 1920

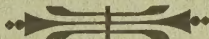
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. LÉORAT Louis,

Interne des Hôpitaux de LYON.

né à Quintenas (Ardèche) le 28 Août 1894



NIMES

IMPRIMERIE A. CHASTANIER

— 12 Rue Pradier 12 —

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. LEPINE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M).

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	LÉPINE (J)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des enfants.....	POILLOSSON (A)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	NOVÉ-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie.....	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie.....	GUIART
Pathologie interne.....	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICARD
Anatomie pathologique.....	DOYON
Médecine opératoire.....	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale.....	PAVIOT
Hygiène.....	VILLARD
Thérapeutique.....	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe.....	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN

CHARGES DE COURS SUPPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	BARRAL
Accouchements.....	COMMANDEUR
Embryologie.....	HOVELACQUE
Anatomie topographique.....	PATEL
Botanique.....	BRETIN
Urologie.....	GAYET
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	CADE	COTTE	CORDIER
COMMANDEUR	GUILLEMARD	DUROUX	ROUBIER
NOGIER	GARIN	HOVELACQUE	FAVRE
BRETIN	SAVY	TRILLAT	MURARD
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (L).	THEVENOT (L)	FLORENCE	GRAVIER, chargé
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	des fonctions

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PAVIOT, Président ; LERICHE.
VILLARD. FAVRE.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
des Tumeurs du Sein
à Tissus multiples

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 67

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des Tumeurs du Sein
à Tissus multiples

*(Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique
de la Faculté de Médecine de Lyon).*

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 Décembre 1920

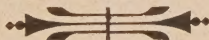
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. LÉORAT Louis,

Interne des Hôpitaux de LYON.

né à Quintenas (Ardèche) le 28 Août 1894



NIMES
IMPRIMERIE A. CHASTANIER

— 12 Rue Pradier 12 —

1920

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Je dédie ces pages en témoignage de
ma vive affection et de ma grande reconnaissance.*

A MON FRÈRE GASTON LÉORAT

Interne des Hôpitaux,
Médecin aide-major de réserve,
Décoré de la Médaille militaire,
Décoré des Croix de Guerre française et belge avec palmes.

Gage de mon inaltérable affection.

A MON ONCLE CALIXTE LÉORAT

A MON ONCLE GERVAIS LÉORAT

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLÉ CYRILLE LÉORAT

MEIS ET AMICIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A LA GLORIEUSE MÉMOIRE DE MES CAMARADES
OFFICIERS, SOUS-OFFICIERS ET SOLDATS
DU 225^e RÉGIMENT D'INFANTERIE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR.

A la Mémoire du PROFESSEUR JABOULAY

Qui fut notre premier maître et nous initia à la chirurgie.

A M. le PROFESSEUR PAVIOT

Professeur d'Anatomie Pathologique. Médecin des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il nous fait le grand honneur de présider notre thèse. Il nous a accueilli avec la plus grande bienveillance dans son laboratoire d'Anatomie pathologique au cours de l'année 1920. Qu'il reçoive l'hommage de notre profonde gratitude.

A M. le PROFESSEUR P. COURMONT

Professeur d'Hygiène. Médecin des Hôpitaux.
Directeur de l'Institut Bactériologique.
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.
Chevalier de la Légion d'honneur.

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son Laboratoire de l'Institut Bactériologique au cours de l'année 1920. Nous lui adressons nos sincères remerciements.

A M. le DOCTEUR S. BONNAMOUR

Médecin des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nous n'oublierons pas l'accueil si bienveillant qu'il nous fit. Il nous a aidé par ses conseils et son enseignement pendant notre séjour dans son service comme externe et interne. Qu'il nous permette de lui renouveler ici nos vifs remerciements.

A M le PROFESSEUR AGRÉGÉ BARRAL

A MES JUGES.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

1 ^{re} ANNÉE	PROFESSEUR	JABOULAY.
	PROFESSEUR	ROQUE.
	PROFESSEUR AGR.	V. CORDIER.
	PROFESSEUR AGR.	G. FLORENCE.

PENDANT LA GUERRE

PROFESSEUR AGR.	A. CHANDELUX.
-----------------	---------------

EXTERNAT ET INTERNAT

DOCTEUR	LECLERC.
PROFESSEUR	A. PIC.
PROFESSEUR	E. ROLLET.
PROFESSEUR	ROCHET.
PROFESSEUR	FABRE.
PROFESSEUR AGR.	LAROYENNE.
PROFESSEUR	NICOLAS.
DOCTEUR	BONNAMOUR.

AVANT-PROPOS

Nous connaissons la vérité
non seulement par la raison
mais encore par le cœur.

PASCAL.

Arrivé au terme de nos études médicales, il nous est agréable de nous rappeler un instant le passé et de contempler le chemin parcouru. Tout d'abord, notre premier témoignage d'infinie reconnaissance va à nos bons parents, qui nous ont dirigé dans cette noble carrière. Leur affection fut notre soutien moral et leur labeur journalier une vivante et éloquente leçon. A tous ceux de notre famille qui ont contribué, par leur exemple et leurs vertus, à façonner notre personnalité, nous adressons l'hommage de notre attachement le plus durable et le plus affectueux. Nous tâcherons dans l'avenir de mériter leur satisfaction.

Aux maîtres de notre adolescence et de notre jeunesse, qui ont su cultiver harmoniquement nos forces intellectuelles et morales, nous apportons aujourd'hui le tribut de notre profonde estime et de notre inoubliable reconnaissance.

Notre petite patrie ardéchoise et notre village tiennent aussi une grande place dans notre cœur ;

souvent, en songeant au toit familial, nous éprouvons le désir ardent du retour.

La guerre est venue suspendre nos études, pendant cinq ans, et nous sommes fier d'avoir pris part à cette formidable lutte des peuples, dans les conditions du combattant ; comme médecin auxiliaire d'abord, ensuite, comme médecin aide-major de 2^e et de 1^{re} classe.

Après avoir déposé le caducée, nous avons repris nos études là, où nous les avions laissées, et en avons parcouru les étapes en passant par les concours de l'Externat et de l'Internat des Hôpitaux de Lyon, que nous avons jugés utiles à notre formation théorique et pratique.

Fidèle aux principes hippocratiques, avant d'aborder cette thèse, nous croirions manquer à un suprême devoir, si nous n'adressions pas nos plus sincères remerciements à tous ceux qui, depuis le commencement de nos études médicales ont bien voulu nous témoigner quelque intérêt.

Nous garderons de la Faculté de Médecine et de nos maîtres des Hôpitaux de LYON un souvenir impérissable. Nous avons toujours suivi avec la plus vive attention les magistrales leçons des professeurs ; qu'ils soient assurés de notre respectueuse gratitude.

 Pendant la guerre, nous avons eu la bonne fortune de suivre les cours du Centre d'Etudes médicales

de MAUJOUY aux Armées. Il y avait d'excellents maîtres que nous tenons à remercier. De même, à la Faculté de NANCY (février-mars 1918) nous avons trouvé des professeurs dont l'enseignement était précis et pratique. Les stages que nous y avons faits dans le laboratoire d'Anatomie pathologique du Pr. HOCHÉ, dans le laboratoire de Bactériologie du Pr. MACÉ et dans celui de Chimie biologique ont été une base solide pour nos futures connaissances.

Nous n'oublierons pas, non plus, que nous avons été inscrit à l'Ecole de Médecine de plein exercice de MARSEILLE, en 1919, pour y suivre comme mobilisé, les cours des maîtres de l'antique Massilia. Nous les remercions sincèrement de leur accueil particulièrement bienveillant.

Nos sentiments de gratitude vont aussi à M. le Dr J.F. MARTIN, chef de clinique médicale, qui nous a aidé de ses conseils au cours de la rédaction de ce travail.

A nos camarades de la Faculté et de l'Internat, à nos amis, notamment MM. Antoine BERNARD (de Lyon) et Paul TOURRET (de Marseille), à tous ceux enfin qui nous ont donné les preuves d'une amitié sincère, nous venons leur dire que notre cœur gardera à jamais leur souvenir.

Lyon le 11 Novembre 1920.

CHAPITRE PREMIER.

INTRODUCTION

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE MAMMAIRE.

Pour aborder l'étude complexe des tumeurs mixtes du sein, il est nécessaire d'avoir bien présents à l'esprit, l'évolution histogénique et les caractères histologiques de cette glande.

La première ébauche des organes mammaires est constituée par un épaissement linéaire de l'ectoderme s'étendant de la racine du membre antérieur à la racine du membre postérieur de chaque côté de la ligne médiane (*ligne ou crête mammaire*). Cette ligne apparaît de bonne heure, puis vers le commencement du 3^e mois, (fœtus de 26^{mm}) elle émet, de distance en distance, des bourgeons* pleins constituant les premiers rudiments mammaires (*corps mammaires primitifs*).

L'épaississement épithélial du bourgeon primitif s'enfonce ensuite plus profondément dans le chorion qui se condense, vis-à-vis de lui, sous forme d'un nodule mésenchymateux.

Plus tard, le corps mammaire s'élargit (*champ glandulaire*) et sa face profonde va donner, au 5^e mois, des

bourgeons de 1^{er} ordre représentant les canaux galactophores. Ces bourgeons épithéliaux, d'abord pleins, se creusent d'une lumière formant une glande tubuleuse ramifiée dont la structure rappelle celle des glandes sudoripares.

A ce stade, on peut trouver, ainsi que l'ont montré BENDA (1894) et BROUHA (1905), tous les types de transition entre les glandes sudoripares qui se développent dans le voisinage du mamelon et les culs-de-sac tubuleux de l'ébauche mammaire.

La glande subira, au cours de la vie, plusieurs poussées organogéniques : après la naissance, à la puberté, à chaque grossesse. C'est précisément au cours de ces poussées qu'elle acquiert ses caractères histo-fonctionnels : épithélium cylindrique *basophile* des canaux galactophores et des acini glandulaires. L'acinus sécréteur ne se constitue qu'à la puberté.

Mais les bourgeons mammaires primitifs ne subissent pas tous la différenciation galactogène. C'est ainsi que ceux qui sont situés au niveau du mamelon et de l'aréole restent superficiels et conservent les caractères primitifs. Ils forment les *glandes aréolaires* dont la structure est identique à celle des glandes sudoripares axillaires. Elles se distinguent des sudoripares banales qui ont un épithélium sécréteur à cellules plus grandes, prismatiques, contenant dans leur région apicale un grand nombre de grains de sécrétion *acidophiles*. Entre ces cellules et la membrane propre se voit, dans les deux cas, la couche de *cellules myo-épithéliales*.

Ainsi donc, la glande mammaire présente une série parfaite de transitions avec les glandes sudoripares.

CHAPITRE II

DÉFINITION ET CLASSIFICATION.

§ 1. DÉFINITION. — Les tumeurs à tissus multiples du sein sont très rares comparativement à la fréquence des tumeurs épithéliales bénignes ou malignes de cet organe. Il n'existe que quelques dizaines d'observations authentiques de tumeurs mixtes du sein, tandis que l'épithélioma est, peut-être, la plus fréquente des tumeurs malignes de la femme et que l'adéno-fibrome est d'observation courante.

Nous allons, tout d'abord, essayer de donner une définition et une classification aussi précises que possible de ces tumeurs multifformes. La chose ne sera point facile car, leur étude est encore peu avancée quant à la nature et la pathogénie et, l'accord n'est pas fait entre les divers auteurs. Voilà pourquoi, on leur a donné des appellations différentes suivant la théorie pathogénique admise.

DELBET, considérant que leur caractère essentiel était de n'avoir aucun rapport de structure avec l'organe mammaire, les désignait du nom de « *tumeurs hétérotopiques* ».

Du fait qu'elles résultaient de la combinaison de plusieurs tissus, on a parlé de « *tumeurs complexes* » (QUÉNU), de « *tumeurs à tissus multiples* » (BARD), *Michgeschwülste* des Allemands.

D'autres auteurs, certains de leur origine congénitale n'hésitent pas à les ranger dans le groupe des *embryomes*. Ce sont les « *dysembryomes complexes* » ou « *dysembryoplasmomes* » du P^r LETULLE.

Nous nous tiendrons aux termes de « *tumeurs à tissus multiples* », de « *tumeurs mixtes* » ou de « *mixtomes* » (PIERRE-NADAL) qui ont l'avantage de ne rien préjuger quant à la nature de ces tumeurs et nous les définirons ainsi :

Les tumeurs mixtes du sein sont des néoformations composées d'éléments épithéliaux et conjonctifs solidaires par l'évolution ou par la présence de tissus bâtards intermédiaires entre les formes histologiques extrêmes qui y sont constatées (P. NADAL).

Il ne faudra donc pas faire entrer dans leur cadre, l'adéno-fibrome, l'adéno-sarcome qui, de prime abord, semblent résulter de la néoformation de deux tissus. En réalité, dans ces cas, la tumeur est monotissulaire avec une simple réaction du tissu voisin. (R. TRIPIER). C'est le tissu tumoral qui donne les métastases ; le stroma ne subit jamais de migration avec les éléments nobles de la tumeur. « Il est constitué sur place, tant dans la tumeur primitive que dans les métastases, par la mobilisation d'une sorte de garde nationale conjonctive locale ». P. NADAL (de Bordeaux) (1). De tels

(1) P. NADAL : La notion de tumeur mixte. *Rev. de Chir.* 1912.

néoplasmes ne correspondent pas à la définition que nous avons donnée des tumeurs mixtes du sein.

Les tumeurs mixtes se caractérisent par une *étroite solidarité* de leurs tissus composants. On n'observe jamais de généralisations indépendantes des divers tissus tumoraux. Ainsi, on ne verra jamais une tumeur mixte du sein donner dans ses métastases, un épithélioma d'un côté, un cancer chondroïde de l'autre. Souvent, elles contiennent des tissus, dont la classification est impossible tellement ils sont anormaux ; on y trouve des degrés de transition inattendus entre les types les plus opposés.

La tumeur mixte n'est donc pas le néoplasme d'un tissu principal asservissant un autre tissu ; ce n'est pas non plus la somme de deux tumeurs coïncidentes de la mamelle ; c'est une néoformation d'un groupe régional de tissus solidaires et fonctionnant comme un seul.

§ 2. — CLASSIFICATION. — Plusieurs variantes du type « tumeur mixte » peuvent être décrites séparément et, lorsque nous dresserons le tableau des divers cas décrits dans la littérature médicale, on pourra juger de la diversité de ces tumeurs. Mais pour apporter plus de clarté dans l'exposé, nous les diviserons en trois groupes :

1^o *Tumeurs mixtes où l'on rencontre les dérivés du tissu ostéo-cartilagineux* (fibro-chondrome, ostéo-sarcome, ostéo-chondrome.)

2^o *Tumeurs mixtes constituées par des dérivés du tissu épidermique* (épithélium malpighien).

..

3^o *Tumeurs où l'on trouve associés, des tissus épidermique et ostéo-cartilagineux.*

* Dans ce dernier groupe, les deux familles cellulaires coopèrent à la genèse de la masse tumorale.

Tableau des tumeurs mixtes du sein.

1. TUMEURS DÉRIVÉES DU TISSU ÉPIDERMIQUE.

Astley Cooper	1836	Globes perlés comme des bulbes d'oignon dans une tumeur kystique du sein ?	Femme
Virchow	1855	Tumeurs perlées dans tumeur kystique du sein (?)	—
Porta	1857	Tumeurs sébacées du sein (3 cas)?	—
Müller	1878	Kystes à épithélium malpighien dans un cysto-sarcome du sein	—
Model	1858	Choléstéatomes, gros comme un pois, dans une tumeur du sein.	—
Benno Schmidt	1884	Kystes épidermiques avec desquamation dans un cysto-sarcome du sein.	—
Kürsteiner	1894	Kystes sébacés dans un sarcome kystique du sein.	—
Hackel	1894	Kystes sébacés dans un cysto-sarcome du sein.	—
Hiebaum	1895	Kystes à épithélium malpighien dans un cysto-sarcome du sein	—

Grohé	1909	Cysto-sarcome du sein avec mé- taplasie épidermique.	Femme
Wilms	1902	Tumeur mixte kystique du sein avec kystes à paroi épidermique	—
Ribbert	1904	Adéno-cysto-sarcome du sein.	—
Lecène	1906	Ilots d'épithélium pavimenteux dans un sarcome du sein.	—
Coyne et Brandeis	1907	Fibro-adénome vulgaire dans lequel on trouve des globes épi- dermiques.	—
Péraire et Lefas	1908	Epithélioma typique malpighien développé aux dépens des ca- naux galactophores.	—
Herrenschmidt	1908	Epithélioma pavimenteux congé- nital du sein.	—
Delbet	1910	Kyste dermoïde inclus dans un volumineux adéno-fibrome du sein.	—
P. Nadal et Lacou- ture	1910	Tumeur mixte du sein à forma- tions malpighiennes.	—
De Boucaud et P. Nadal	1911	Tumeur mixte du sein à forma- tions malpighiennes.	—
Letulle	1912 obs. 182	Polyadénome sudoripare du sein.	—
Herrenschmidt et Pol Coryllos	1912	Corpuscule de Vater-Pacini dans un épithélioma du sein.	—
P. Nadal	1913	Evolution épidermoïdale désor- donnée des éléments cellulai- res dans un cancer du sein.	—
MM. Bouchut et J. F. Martin	1920	Tumeur complexe du sein à for- mations épithéliales glandulai- res et malpighiennes dans un stroma fibreux et sarcomateux.	—

Cornil et Petit 1906	Sarco-épithéliome végétant de Chienne la mamelle.	
Malloizel, Autefage et Bornait-Legueu- le 1904	»	—

2. TUMEURS DÉRIVÉES DU TISSU OSTÉO-CARTILAGINEUX.

Bonetus 1700	Ostéo-chondrome du sein.	Femme
Morgagni 1779	»	—
Reil 1799	»	—
Astley Cooper 1836	»	—
Cruveilhier 1856	Enchondrome du sein.	—
Warren 1848	Fibrochondrome du sein.	—
Foucher 1859	Chondrome du sein.	—
Heurtaux (de Nantes)	»	—
Wagner	Enchondrome et carcinome du sein.	—
Stilling (1881)	Ostéosarcomes du sein (3 cas).	—
Bowlby (1881)	Chondro-sarcome.	—
Von Hacker 1882	Ostéo-chondro-sarcome.	—
Durham 1883	»	—
Leser 1888	Ostéo-chondrome.	—
Coën 1891	Ostéo-chondro-carcinome.	—
Happel	Chondro-sarcome.	—
Saint-Arnold	Ostéo-chondro-sarcome.	—
Borst 1902	Chondro-sarcome.	—
Lecène 1906	Fibro-chondrome.	—
Cornil et Souli- goux. 1907	Ostéo-chondrome du sein.	—
Chevrier et Delval 1910	Fibro-myxo-chondro-ostéome.	—

Leriche et Cavail- lon	1908	Chondrome du prolongement axillaire dans un sein cancé- reux.	—
Pierre Nadal	1910	Tumeur mixte de la région mammaire.	—
L. Bérard et Ch. Dunet (1)	1920	Epithélioma calcifié du sein avec un noyau osseux.	—
Virchow	1850	Chondro-ostéo-sarcome de la mamelle.	Chienne
Harvey Cushing	1905	Ostéo-adénomes de la mamelle (2 cas).	—
Cornil et G. Petit	1906	Fibro-chondro-sarcome ossifié de la mamelle.	—
Cornil et G. Petit	1905	Chondro-sarcomes de la ma- melle (plusieurs cas).	—
G. Petit	1909	Ostéomes purs, chondromes purs (plusieurs cas).	—
Petit et Germain	1911	Ostéo-chondrome avec fibro- adénome de la mamelle.	—
Petit et Germain	1911	Chondrome ossifié de la ma- melle.	—

3. TUMEURS ÉPIDERMO-SQUELETTIQUES.

Pierre Nadal	1910	Sarco-épithélio-chondro-myxoma de la mamelle. Métastase mixte.	Chienne
Petit et Germain	1912	Ostéo-chondro-adénome papil- laire de la mamelle.	—
Petit	1910	Ostéo-chondrome végétant de la mamelle.	—
Petit et Germain	1912	Ostéo-chondro-adénome végé- tant de la mamelle.	—

(1) MM. BÉRARD et DUNET nous ont autorisé à faire état de leur observation qui est en cours de publication,

CHAPITRE III.

HISTORIQUE.

Nous n'avons guère pu recueillir que soixante observations de tumeurs mixtes du seins. La question présente cependant le plus haut intérêt au point de vue de l'anatomie pathologique générale. N'oublions pas que c'est l'étude des tumeurs du sein qui a permis d'édifier la théorie des tumeurs.

Or, depuis 1905, les « mixtomes » du sein retiennent particulièrement l'attention des anatomo-pathologistes. C'est à ce moment que CORNIL et G. PETIT (d'Alfort) (1) commençaient à signaler de nombreux cas de tumeurs mixtes du sein chez la chienne et que HARVEY CUSHING (2) en apportait, de son côté, deux observations curieuses. Puis vint l'étude très complète de P. LÉCÈNE (3), en 1906, qui, à propos de deux cas typiques observés par lui, jeta les bases de la classification de ces productions pathologiques.

(1) CORNIL ET G. PETIT. *Soc anat.* 1905. Tumeurs de la mamelle chez la chienne.

do do do 1906. Enorme chondro-sarcome ossifié de la mamelle chez une chienne.

(2) CUSHING HARVEY. *Bull of the John's Hopkins Hosp.* 1905.

(3) P. LECÈNE. *Rev. de Chir* 1906. Les tumeurs mixtes du sein,

Depuis lors, de nombreux cas ont été décrits chez la femme, pour des tumeurs que l'on croyait simples : bénignes ou malignes.

Il suffit de parcourir le *Bulletin de la Société Anatomique de Paris*, le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, les *Revue de Chirurgie et de Gynécologie* pour en trouver de nombreuses observations.

Enfin nous publions une nouvelle observation de MM. BOUCHUT et Joseph F. MARTIN, à propos de laquelle M. le Professeur PAVIOT nous a donné ce sujet de thèse, et nous résumons un cas nouveau dû à l'obligeance de MM. L. BÉRARD et Ch. DUNET.

En même temps que la clinique apportait des faits nouveaux, les auteurs discutaient et abordaient la pathogénie. Plusieurs auteurs ont publié d'importantes contributions ; notamment P. NADAL (de Bordeaux) qui admet la théorie de la cellule nodale de BARD.

Le Prof^r LETULLE émet (1911) sa théorie de la *dysembryoplasie* pour expliquer l'origine de la plupart des tumeurs bénignes et, les tumeurs mixtes du sein rentrent aussi dans le cadre de sa théorie pathogénique.

De son côté, P. MASSON (1) défend avec de sérieux arguments la *théorie métaplasique*.

La question s'enrichit, enfin, de faits très intéressants fournis par la pathologie comparée. G. PETIT (d'Al-

(1) P. MASSON. *Bull. de la Soc. Anat. de Paris*. Juin 1913. Rôle des inflammations dans l'histogénèse de la maladie kystique du sein.

fort) (1) poursuit ses études chez la chienne chez qui, les tumeurs mixtes ostéo-cartilagineuses de la mamelle sont plus fréquentes que chez la femme. « Une année d'étude des tumeurs mixtes du sein chez la chienne, vaut cent ans d'observations chez la femme ».

Voilà pourquoi les observations publiées par Virchow, Cushing, Cornil et Petit, Petit et Germain, P. Nadal, doivent retenir notre attention.

Remarquons que l'étude histologique des tumeurs du sein est, peut-être, trop négligée parce que trop classique. Il est possible qu'une étude plus complète de tous les cas d'adéno-fibromes ou de cancers du sein mettrait plus fréquemment en évidence des formations malpighiennes.

Leur place dans l'anatomie pathologique des tumeurs du sein peut devenir plus considérable et l'anatomopathologiste doit avoir l'esprit constamment en éveil afin d'observer le plus grand nombre de cas possible.

(1) G. PETIT. *Soc. anat.* mars 1910. Ostéo-chondrome végétant de la mamelle chez une chienne.

G. PETIT ET GERMAIN. *Bull. de l'Ass. du Cancer* 1912. Nouvelles observations d'ostéo chondromes de la mamelle chez la chienne.

CHAPITRE IV.

QUELQUES OBSERVATIONS-TYPES DE TUMEURS MIXTES DU SEIN.

A. — MIXTOMES ÉPIDERMIQUES.

Observ. I de MM. Léon Bouchut et Joseph F. Martin (1920)

Tumeur complexe du sein (à formations épithéliales glandulaires et malpighiennes dans un stroma fibreux et sarcomateux) S.H. 4102-1920. Bouin - Hémalun - Erythrosine - Safran.

La coupe présente un assemblage de formations d'aspect histologique extrêmement dissemblable que nous décrirons isolément :

1° *Portion d'aspect fibreux* — C'est un grand placard coloré en jaune intense par le safran, formant une masse amorphe, régulièrement craquelée et lobulée par de très minces travées connectives soutenant de fins capillaires aplatis, dont l'ensemble rappelle la lobulation du foie de porc. On ne trouve aucun élément épithélial.

A un fort grossissement, cette zone se montre formée par de gros trousseaux denses, très tassés les uns contre les autres et sans noyaux. Elle est isolée du reste de la tumeur, sans être, à proprement parler, encapsulée. Elle se continue insensiblement avec des territoires de constitution histologique sensiblement différente. Il semble qu'il s'agisse d'une portion fibreuse en voie de dégénérescence.

2° *Portion d'aspect « adéno fibrome »*. Dans un stroma con-

jonctif extrêmement dense mais plus nucléé, plus vascularisé, composé de fibrilles en tourbillons, apparaissent quelques formations épithéliales tubulées qui comportent une ou deux assises de cellules basses faiblement acidophiles reposant sur une basale assez nettement visible, ménageant une lumière le plus souvent remplie par un liquide séreux teinté en rose par l'érythrosine. Par ailleurs, ces formations épithéliales sont plus nombreuses, le stroma conjonctif plus abondant et, ainsi, se trouve reconstitué très exactement l'aspect typique de la tumeur dite « *adéno-fibrome végétant intra-canaliculaire* ».

3° Très séparés des portions précédentes par des travées conjonctives qui les individualisent sont : d'autres territoires où le stroma a pris l'aspect sarcomateux : cellules à gros noyaux fusiformes ou arrondis disposées sans ordre ou parfois affectant une disposition fasciculée; cellules remarquables par leur grand nombre, leur polymorphisme et les nombreuses mitoses qu'on peut observer.

En certains points de ce stroma sarcomateux, se creusent des cavités de toutes dimensions, arrondies ou polycycliques, vides ou à contenu granuleux, bordées par deux ou trois assises de cellules à contours mal définis : cellules grosses, également allongées ou arrondies, centrées par un gros noyau à fine chromatine, tassées les unes contre les autres et se continuant sans aucune transition avec le stroma à aspect sarcomateux au sein duquel elles ont pris naissance.

Cytologiquement, ces cellules à signification épithéliale, sont analogues aux cellules sarcomateuses de voisinage.

Il y a également dans ce territoire, des cavités vasculaires sans endothélium propre, qui sont creusées en plein tissu sarcomateux.

4° Enfin, la plus grande partie de la préparation comprend une nouvelle zone nettement individualisée des précédentes et qui, histologiquement, ne se rapproche d'aucune d'entre elles. Le stroma fondamental est fibro-conjonctif plus ou moins dense, mais, ni fibreux, ni sarcomateux. Il est fait de fibres conjonctives d'épaisseur variable, lamelleuses, bien nucléées, richement vascularisées. Ce stroma peu abondant, sert de soutien à de multiples

formations épithéliales, très différentes les unes des autres, que nous décrirons isolément pour donner plus de clarté à notre exposé, bien qu'elles soient, en réalité, intimément mêlées entre elles.

a) Ce sont, d'abord, des cavités glandulaires nombreuses, petites, le plus souvent arrondies ou ovales, ou bien encore à contenu découpé. Elles sont bordées par une ou deux assises de cellules faiblement basophiles. Chaque cellule est centrée par un noyau à réseau chromatinien assez dense. D'autres fois, les cellules sont plus hautes et assez fortement acidophiles. Toujours elles reposent sur une basale nette. Les cavités qu'elles délimitent sont vides ou bien elles ont un contenu granuleux.

b) D'autres formations épithéliales ont un aspect histologique entièrement différent. Elles sont, beaucoup plus grandes et irrégulières que les précédentes; leur contenu est lamelleux, formé de strates tombés de la paroi comme des produits de desquamation. Cette paroi est constituée par plusieurs rangées de cellules aplaties disposées en trois ou quatre assises dont les plus superficielles sont chargées de grains pigmentés tout comme les cellules à éléidine de la couche cornée d'un épithélium malpighien.

c) Parfois, dans l'épaisseur de cette paroi du kyste, il se forme un véritable noyau comportant des cellules cornées en surface. En dessous, plusieurs assises de cellules malpighiennes muqueuses reposant, elles-mêmes sur des cellules basses, fortement teintées, comme sont les cellules de la couche basale de l'épithélium malpighien.

Ailleurs, la desquamation est plus avancée. La couche de cellules à grains pigmentés n'existe plus, les cellules sous-jacentes moins tassées, moins pressées, sont alors plus volumineuses et comme gonflées. Parfois enfin, cette seconde couche cellulaire n'existe même plus; on a l'impression que la paroi du kyste malpighien a complètement desquamé et est à nu. C'est alors qu'apparaissent, çà et là, de grosses masses protoplasmiques très acidophiles, multinucléées, véritables cellules géantes semblables à celles qu'on retrouve au voisinage d'un placard athéromateux, ou d'un xanthome, par exemple.

d) Signalons encore, disséminés dans le stroma, et voisinant

avec les formations épithéliales, ci-dessus décrites, de petits boyaux pleins de cellules malpighiennes isolées, par groupes d'une vingtaine, et ne ménageant aucune lumière centrale.

Observ. II. Lecène 1906 (résumée)

Ilots d'épithélioma malpighien dans un sarcome du sein.

Il s'agit d'une femme de 54 ans présentant depuis deux mois, une tumeur du sein, grosse comme un œuf de poule, occupant exactement la partie centrale de la glande. Augmentation de volume depuis huit jours, sans adhérences ni à la peau, ni aux plans profonds. Plusieurs ganglions axillaires. La malade n'a jamais eu d'enfants et n'a jamais souffert du sein.

Une coupe de la tumeur la montre formée par une masse ramollie, entourée d'une coque dure. L'examen histologique révèle un revêtement cutané normal au-dessous duquel, la coque de la tumeur semble formée surtout par du tissu conjonctif. Enfin, au contact de la masse centrale nécrosée, on aperçoit des formations épithéliales singulières, difficiles à définir, à un faible grossissement.

En un point notamment, on voit une véritable papille dermique recouverte d'un épithélium qui rappelle en *tous points l'épiderme* : couche basale nette, cellules polyédriques unies par des filaments d'union rappelant absolument celles du corps muqueux de Malpighi; stratum granulosum avec infiltration d'éléidine, plus superficiellement une couche cornée épaisse. Dans le corps muqueux de Malpighi, on aperçoit un petit globe corné en miniature. La coque de la tumeur est constituée par un stroma conjonctif formé de myéloplaxes.

Disséminés çà et là dans le tissu conjonctif on trouve des amas d'*épithélium pavimenteux à type malpighien*.

Observ. III. Coyne et Brandeis (1907)

Evolution épithéliomateuse cornée du fibrome kystique du sein.

Au niveau de certains points de ce fibrome périacineux kystique et végétant apparaissent des lésions bien différentes.

L'épithélium cylindrique de revêtement des acini est devenu polyédrique ou aplati, étagéant des couches nombreuses remplissant et dilatant la cavité glandulaire. En ces points, les acini constituent de grosses masses arrondies ou ovoïdes dans lesquelles les cellules de revêtement sont d'aspect très variable. A la périphérie, ce sont des cellules polyédriques très aplaties contre la zone limitant le tissu conjonctif; dans la partie moyenne elles sont plus volumineuses et polyédriques sans aplatissement, enfin, dans la partie centrale, on aperçoit une masse *d'apparence lamellaire rappelant l'imbrication en bulbe d'oignon des formations cornées*. Dans quelques formations épithéliales de dimensions moindres, on trouve des cellules très volumineuses ayant subi isolément la transformation cornée et entourées d'une lame commune, elle-même kératinisée.

Dans les cellules périphériques, les noyaux sont allongés et fixent fortement les matières colorantes. Dans la partie moyenne ils sont ovoïdes et vacuolaires. Dans la zone voisine de la masse kératinisée, les noyaux sont dépourvus de leurs granulations et forment un piqueté à grains de volume variable suivant la direction de l'imbrication des cellules. Dans la partie centrale, les lamelles sont amorphes mais, de distance en distance, la masse feuilletée est parsemée de fines granulations.

En résumé, il s'agit d'un fibrome kystique dont les culs-de-sac glandulaires ont subi la *transformation épidermique*.

Observ. IV. P. Nadal (1913) résumée

Evolution épidermoïdale désordonnée des éléments cellulaires dans un cancer du sein.

Il s'agit d'un cancer du sein volumineux, opéré, chez une femme de 80 ans. Ganglions axillaires envahis. En quelques points, c'est la structure d'un carcinome squirrheux, tandis qu'en d'autres, il existe de volumineux cordons épithéliaux au sein desquels on observe une évolution épidermoïdale diffuse et irrégulière. Elle est souvent incomplète, laissant les cellules à un stade malpighien avancé sans aboutir à une kératinisation vraie. Il n'existe que de rares ébauches de globes épidermiques.

B. — MIXTOMES OSTÉO-CARTILAGINEUX.

*Observ. V. — résumée, de MM. L. BÉRARD
et Ch. DUNET (1920) (1).*

Épithélioma calcifié du sein avec un noyau osseux

Femme de 63 ans, ayant noté, en juillet 1918, l'apparition d'une petite tumeur au sein gauche. En novembre 1919, traumatisme léger. A partir de décembre 1919, l'évolution prend une allure assez aiguë. Tumeur douloureuse. Peau d'orange. Pas d'écoulement par le mamelon. Adénopathie axillaire. A la palpation, tumeur du volume d'une grosse orange. Ablation du sein et curage de l'aiselle en février 1920. Au moment de prélever sur la pièce opératoire des fragments histologiques on s'aperçoit que la plus grande partie de la tumeur est extrêmement dure, résiste, crie sous le bistouri et donne l'impression d'être calcifiée.

L'examen des fragments décalcifiés par l'alcool nitrique au tiers montre qu'il s'agit d'un épithélioma métatypique du sein présentant, en de nombreux points, des nappes conjonctives en voie de calcification et, en des points réduits, des îlots osseux.

MM. L. BÉRARD et Ch. DUNET pensent, d'après la disposition souvent nettement circulaire des nappes calcifiées, autour des îlots épithéliaux néoplasiques, qu'il s'agit d'une véritable réaction de défense par métaplasie conjonctive.

Observation VI. — Lecène (1906) résumée.

Chondro-sarcome à myéloplaxes du sein chez une femme.

Femme de 25 ans. Petite tumeur du sein indolente, lisse, régulière, sans adhérence à la peau. La malade n'a pas eu d'enfants et son sein n'a été le siège d'aucune lésion antérieure. Pas d'adénopathie axillaire.

(1) MM. L. BÉRARD et Ch. DUNET nous ont autorisé à faire état de leur observation qui est en cours de publication.

La tumeur enlevée a le volume d'un œuf de pigeon. Elle est bien encapsulée, recouverte par quelques arborisations vasculaires. A la coupe, elle est formée par un tissu dur, présentant quelques points bleuâtres d'aspect cartilagineux. Aucune cavité kystique.

L'examen histologique, à un faible grossissement, montre qu'elle est formée par du tissu conjonctif embryonnaire présentant l'aspect habituel de celui que l'on rencontre dans les sarcomes, et par plusieurs îlots de cartilage hyalin se détachant nettement sur le fond de la préparation.

A un plus fort grossissement, on voit le tissu conjonctif formé surtout de cellules allongées, fusiformes et, ça et là, des myélopaxes. Les îlots de cartilage hyalin se continuent avec le stroma conjonctif précédemment décrit. Les capsules des cellules cartilagineuses sont très nettes et la substance hyaline du cartilage se colore en bleu par l'hématoxyline.

Observ. VII. — Chevrier et Delval (1910). Résumé:
Fibro myxo-chondro-ostéome du sein chez une femme.

Femme de 56 ans qui, depuis deux mois, a remarqué dans le sein gauche un petit noyau du volume d'une noix. Ce noyau est bien délimité, mobile, indolore, sans connexions avec les plans profonds ni avec la peau. Pas de ganglions.

Après l'opération, la tumeur est formée de trois noyaux contigus. A la section, leur tissu est bigarré avec des marbrures grises très irrégulières. Sa consistance est dure avec des parties absolument pierreuses.

L'examen histologique, après décalcification, montre une tumeur non encapsulée constituée par différentes variétés de tissus.

La majeure partie des noyaux est représentée par du tissu fibreux avec, par endroits, des cellules conjonctives étoilées, ayant plusieurs prolongements donnant à la tumeur l'aspect du myxome.

Dans d'autres points, le tissu se condense et prend l'aspect du fibro-cartilage avec capsules et cellules caractéristiques.

Enfin, les parties dures de la tumeur sont constituées par de l'os dont les travées, riches en ostéoblastes, circonscrivent des canaux irréguliers remplis d'une moelle fibrillaire et à myéloplaxes.

Observ. VIII. — Nadal (1910).

Tumeur mixte du sein. Dégénérescence maligne.

Femme opérée pour sarcome clinique et pour lequel l'examen histologique fit préciser le diagnostic de sarcome fuso-cellulaire à petites cellules.

Une étude complémentaire de cette pièce, sur de nouveaux fragments, permet de modifier cette étiquette insuffisante.

A l'examen histologique, on se trouve en présence de deux tissus à caractères nettement tranchés constituant l'un, le parenchyme sarcomateux, l'autre, le stroma de la tumeur.

Le tissu sarcomateux présente les caractères de sarcome fasciculé vulgaire. Constitué essentiellement par de petites cellules fusiformes, égales entre elles, groupées en tourbillons et en faisceaux fortement condensés à la périphérie des lobules. Pas de monstruosité cellulaires, ni de cellules géantes. Les vaisseaux sont innombrables et imparfaits.

Par places, le tissu s'éclaire, les cellules prennent l'apparence étoilée ; il s'agit d'un véritable tissu muqueux. Mais la tumeur n'est pas homogène. Sur les zones claires, tranchent des paquets cellulaires plus condensés, assez mal délimités, comparables aux amas particuliers observés dans les tumeurs mixtes du groupe salivaire. Dans un petit lobule isolé, ces formations simulent assez bien des vestiges épithéliaux inclus dans la tumeur. Un point de ce parenchyme néoplasique mérite une description particulière. Il semble que ce soit un aspect adénomateux réalisé par une série de tubes juxtaposés et tapissés d'épithélium cylindrique. Il n'en est rien. Ces cavités sont vasculaires comme l'indique la pellicule endothéliale qui les tapisse et qui est décollée par places.

Il s'agit donc d'une région extrêmement vasculaire. Dans cette zone, en partant de la lumière d'un de ces vaisseaux, on trouve d'abord une assise endothéliale, puis de nombreuses cellules fusi-

...

formes ou cylindriques implantées perpendiculairement sur la paroi et rayonnant autour de la lumière. En d'autres termes, nous avons ici la *réalisation parfaite de l'aspect périthélial*.

Le tissu fibreux de charpente subdivise la tumeur en lobules arrondis nettement délimités et présente, lui aussi, des particularités intéressantes. Au milieu des zones fibreuses existent des ébauches ostéogéniques imparfaites, mais indiscutables. Ce sont des îlots encapsulés ou, à périphérie diffuse, constitués par une substance hyaline non calcifiée. Au milieu de cette substance se trouvent des ostéoblastes. Il s'agit vraisemblablement d'une tumeur mixte ayant subi la dégénérescence maligne.

L'apparence irrégulière et complexe des parties sarcomateuses des métastases, ferait pencher pour la dégénérescence en bloc de la tumeur, car la transformation maligne du tissu fibreux seul, ne pourrait donner que du sarcome vulgaire. De cette dégénérescence mixte, nous n'en n'avons pas, dans ce cas, la preuve irréfutable que constitue seule, l'existence constatée d'une métastase complexe.

Observ. IX. Cornil et Petit (1906)

Ostéo-chondro-sarcome de la mamelle chez la chienne

Chienne qui a eu ses petits et les a nourris. Enorme tumeur du poids de 2 kgs., qui ressemble, par sa forme et son volume, à un crâne humain, et recouverte d'une peau intacte.

La section ne peut se faire qu'à la scie. Sur la surface de section, on peut voir la capsule fibreuse limitant la tumeur et sous-jacente à la peau avec laquelle elle se confond ; puis une masse solide, dense, compacte constituant la tumeur, dans laquelle on trouve des cavités irrégulières, remplies d'un coagulum gélatiniforme. Les parois de ces cavités sont déchiquetées et recouvertes d'aspérités.

L'examen histologique montre un tissu sarcomateux. Les îlots sarcomateux sont séparés par des travées hyalines présentant

dans leur intérieur des ostéoblastes. Les travées ne sont pas calcifiées. Elles représentent le mode de préossification du sarcome.

A côté de ce tissu sarcomateux ossiforme se voient des travées anhistes contenant des cellules sarcomateuses avec des îlots d'infiltration calcaire dans leur voisinage. Par place, on voit de larges îlots cartilagineux qui peuvent présenter des parties calcifiées.

Les acini glandulaires sont aplatis mais normaux.

C. MIXTOMES ÉPIDERMO-SQUELETTIQUES.

Observ. X. Petit et Germain (1912)

Ostéo-chondro adénome papillaire de la mamelle. Chienne

Tumeur de la mamelle inguinale de la chienne pesant 500 gr., dure, arrondie, compacte, ostéo-cartilagineuse.

Sur une section transversale, la masse est creusée de cavités kystiques nombreuses et de volume variable ; revêtues en certains endroits d'un épithélium papillaire et en d'autres sudoripare et pavimenteux. Les cloisons séparatives de ces kystes sont formées de tissu fibreux ou ostéo-cartilagineux. Ces deux tissus sont enchevêtrés de la façon la plus complexe, sans loi apparente. En définitive, il s'agit d'un fibro-adénome papillaire dont la charpente est progressivement envahie par des formations cartilagineuses, puis osseuses.

CHAPITRE V.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Bien que la structure des tumeurs mixtes du sein soit extrêmement variable suivant les cas, elle comporte, d'une façon générale, certains caractères constants.

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE.

Suivant la prédominance de tel ou tel des éléments tissulaires, on peut décrire un certain nombre de formes ; enchondrome, myome, ostéome, mais ce sont là, des appellations macroscopiques qui ne préjugent pas de la diversité possible des tissus que le microscope peut y découvrir.

Les *formations malpighiennes* n'y sont pas visibles à l'œil nu, sauf dans quelques cas de « choléstéatomes gros comme un pois » MODEL (1858), de « kystes épidermiques » BENNO SCHMIDT (1884), de « kystes sébacés » KURSTEINER (1894), PORTA (1857), HACKEL (1894) de « tumeurs perlées » Astley COOPER (1836), VIRCHOW (1855).

Ce que l'on voit le plus souvent, ce sont les *enchondromes ossifiés ou non*. Ils se présentent, à l'œil nu, sous forme de néoproductions arrondies ou bien comme une masse lobulée, irrégulière, blanche ou jaunâtre, de

consistance ferme, de dimensions très variables, suivant le nombre de lobes dont est formée la tumeur, mais atteignant rarement un volume considérable.

En effet, le développement d'un tissu est fonction de sa vascularisation, or, chez l'adulte le tissu cartilagineux est dépourvu de vaisseaux.

DÉSCRIPTION MICROSCOPIQUE

1^o) *Analyse des divers tissus.*

Tissu épithélial. — Le tissu épithélial se présente dans les tumeurs mixtes, sous des aspects divers. Le plus habituellement c'est l'épithélium glandulaire en prolifération typique, atypique ou métatypique que l'on y rencontre.

Parfois, on peut y trouver ça et là des cavités kystiques revêtues d'épithélium à type sudoripare.

Moins souvent il s'agit d'un épithélium pavimenteux, ou cylindrique simple ou cilié qui tapisse des cavités ou des pseudo-tubes glandulaires, des kystes vides ou remplis de substances liquides, semi-liquides ou solides.

On voit aussi des ilots d'épithélium pavimenteux à type malpighien répartis par colonnes pleines, par travées ramifiées ou par amas isolés.

On peut même observer parfois, dans la cavité du kyste, une accumulation de couches cornées concentriques qui rappellent le globe épidermique des épithéliomas cutanés, bien qu'il ne s'agisse pas forcément d'une évolution maligne.

Bien plus, l'accumulation des couches cornées dans le kyste peut comprimer, atrophier sa paroi. Il se forme

à son intérieur, une perle cornée, dure, volumineuse, visible à l'œil nu sur les coupes, constituant les « tumeurs perlées » des anciens anatomistes.

D'ailleurs, on peut observer plusieurs types de revêtement épithélial dans le même kyste.

Tissu vasculaire. — Nous ne discuterons pas la possibilité des périthéliomes dans les tumeurs mixtes du sein. Elle a été niée par les auteurs (1).

Tissu nerveux. — On trouve rarement des éléments nerveux. Toutefois, HERRENSCHMIDT et POL CORYLLOS (2) ont trouvé un corpuscule de Vater-Pacini dans une tumeur épithéliomateuse de la glande mammaire. P. MASSON aurait également rencontré des formations semblables dans les tumeurs de cet organe.

Tissu conjonctif. — La composition du stroma interstitiel de la tumeur mixte est variable suivant les points observés.

Dans certaines zones, c'est un *tissu fibrillaire* dense, plus ou moins riche en cellules fixes. Ailleurs, c'est du *tissu conjonctif muqueux* continu, ou de simples travées de tissu muqueux qui ne possède aucune malignité.

Tissu cartilagineux. — Il est souvent observé dans ces néoformations. Il est constitué par une substance

(1) G. ROUSSY et AMEUILLE. *Bull. de l'Assoc. pour l'étude du cancer*, 20 mars 1911.

(2) HERRENSCHMIDT et POL CORYLLOS *Soc. Anat.* mai 1912. Corpuscule de Vater-Pacini dans un épithélioma du sein.

fondamentale, anhiste et incolore, isolant les cellules cartilagineuses répandues sans ordre. Ces cellules sont très imparfaites, souvent sans capsule, présentant un protoplasma irrégulier et un noyau réniforme, incurvé comme les noyaux des polynucléaires. A la périphérie, on note souvent des travées ostéoïdes se groupant en trainées lamellaires. C'est la substance fondamentale qui différencie les diverses variétés structurales.

Si des ostéoplastes ou des ostéoblastes se montrent dans la préparation, disséminés dans l'osséine, il s'agit de chondromes ossifiés. « Ils sont constitués, disent CORNIL et RANVIER, par des trabécules de forme et de dimensions variées, composées d'une substance réfringente, homogène ou vaguement fibrillaire, souvent infiltrée de granulations calcaires, comprenant des corpuscules anguleux ; ces trabécules sont séparés par du tissu fibreux dans lequel cheminent les vaisseaux. »

Tissu osseux. — Indépendamment des ostéo-chondromes dont nous avons parlé, on peut observer des ostéomes purs. (G. PETIT 1909).

Tissu musculaire. — Certains auteurs pensent que des léiomyomes peuvent coexister avec la prolifération des divers tissus de la mamelle. Ils proviendraient des fibres musculaires lisses de la *couche myo-épithéliale* glandulaire.

2°) *Vue d'ensemble sur la constitution des tumeurs mixtes du sein.*

On chercherait vainement une ordination dans le mode d'agencement des tissus qui constituent la tumeur mixte. Rien n'y est ordonné et, si l'on y découvre des

corpuscules nerveux, des glandes sudoripares, de l'épithélium malpighien, du tissu musculaire, ils siègent au hasard.

Grossièrement, elles présentent une certaine ressemblance avec les tumeurs mixtes que l'on peut rencontrer ailleurs : parotide, organes génito-urinaires, corps thyroïde.

3°) *Dégénérescence des tumeurs mixtes du sein.*

Une fois constituée la tumeur mixte s'accroît plus ou moins rapidement. C'est alors qu'elle peut présenter diverses altérations aboutissant au ramollissement, ou à la formation de cavités kystiques.

Le ramollissement est parfois si important que la tumeur prend l'aspect d'une masse gélatineuse très vascularisée. D'autres fois, le principal phénomène observé, est la présence de cavités kystiques de volume variable, contenant un liquide transparent, albumineux et filant ou séro-sanguinolent, à la suite de ruptures vasculaires.

La *dégénérescence maligne* est également possible. La solidarité étroite des tissus constitutifs se poursuit jusque dans les dégénérescences malignes et les métastases qui contiennent, le plus souvent, l'ensemble des variétés tissulaires de la tumeur primitive. De même que la tumeur mixte, les métastases peuvent être considérées comme un syndicat de tissus.

NADAL (1) a observé un cas remarquable de métastase multiple d'une tumeur à tissus multiples de la

(1) P. NADAL. *Soc. Anat.* Mai 1910. Tumeur mixte de la mamelle chez une chienne. Métastase mixte,

mamelle chez une chienne. On ne peut pas expliquer par une coïncidence, la métastase maligne de trois tissus de la même tumeur, allant se localiser au même point d'un organe.

Dans un autre cas rapporté par P. NADAL (Obs. VIII) les métastases contenaient un tissu indifférencié, très embryonnaire.

Cette théorie de la dégénérescence maligne n'est pas admise par tous. BARD pense que « la tumeur maligne dérivée d'une tumeur à tissus multiples, n'est pas une véritable transformation de la première ; elle est constituée par un tissu unique et doit être considérée comme une tumeur d'une tumeur » (1)

D'autres auteurs (2) prétendent que les tissus de la tumeur peuvent dégénérer indépendamment.

(1) TRÉVOUX. *Th. de Lyon*. 1888. Des tumeurs à tissus multiples.

(2) DELBET, HERRENSCHMIDT et MÉNÉTRIÉR. Travaux de la 3^e conf^é intern. pour l'étude du cancer p. 287.

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE.

Un certain nombre de théories ont été inventées pour expliquer la genèse des tumeurs à tissus multiples, des tumeurs hétérotopiques, ainsi qu'on les appelait autrefois. La tendance des auteurs était d'expliquer l'hétérotopie, c'est-à-dire, la présence d'un tissu en un point où il ne devrait pas exister normalement. En réalité, ce qu'il faut expliquer, ce n'est pas la présence d'un tissu étranger dans le sein, c'est la solidarité, même métastatique, de plusieurs tissus.

Il nous faut, dans ce but, passer en revue les diverses théories qui se sont succédées. Nous verrons, en même temps, les faits qui leurs servent de base et aussi les arguments que l'on peut dresser contre elles.

§ 1.

THÉORIE DE L'INCLUSION EMBRYONNAIRE

Cette théorie formulée par VERNEUIL, développée par REMAK, n'est autre que la théorie de COHNHEIM précisée, rajeunie et appliquée aux productions tumorales solides ou liquides de la glande mammaire.

Elle invoque le transport accidentel, pendant la vie embryonnaire, d'un fragment de tissu en voie de différenciation et son enclavement dans le point où se manifestera la tumeur mixte.

On peut bien concevoir, en effet, qu'il puisse y avoir inclusion d'un bourgeon épidermique aberrant dans la région où va se développer la glande mammaire définitive. Plus tard, sous l'influence d'une cause inconnue, la prolifération de cette enclave épidermique intraglandulaire, donnera des formations épidermiques dont nous avons vu des exemples.

La théorie de l'enclavement a été défendue par SAINT-ARNOLD (1), puis par WILMS (2), mais en termes assez vagues qui la rapprochent de la théorie nodale. « Ces tumeurs, dit-il, se développent aux dépens de débris embryonnaires formés de tissus encore peu différenciés et évoluant secondairement pour former des ébauches de tissus adultes. On retrouve, en effet, toujours dans la structure de ces tumeurs mixtes, des tissus dont on peut expliquer la présence par l'évolution embryonnaire de la région. »

Plus tard BRAULT, MÉNÉTRIER, LECÈNE la défendent également. Ce dernier est « un partisan convaincu de la spécificité cellulaire et ne croit pas que le tissu conjonctif qui donne du cartilage ou de l'os, soit du tissu conjonctif banal. Seul, le tissu con-

(1) SAINT-ARNOLD. Virchow's Archiv. für patho. anat. Bd CXLVII.

(2) WILMS, Die Mischgeschwulste. Berlin 1902.

jonctif, spécialisé, squelettogène peut donner naissance à ces tissus différenciés (périchondre, périoste, par exemple.) » Ces tissus anormaux sont donc, une véritable hétérotopie embryonnaire, une inclusion intramammaire de tissu conjonctif squelettogène.

D'où vient ce tissu squelettogène ?

L'embryologie nous permet de supposer qu'il vient de la paroi thoracique, qui formera les côtes et la clavicule.

Les productions épithéliales malpighiennes, incluses dans la mamelle, s'expliquent également bien par l'embryologie. On peut donc établir une analogie complète avec les autres tumeurs mixtes de l'organisme : celles de la région parotidienne ou du testicule, par exemple.

Pour justifier cette théorie, LECÈNE et LEGROS ont pratiqué des inclusions artificielles de fragments d'embryon. Ils ont pu constater le développement des tissus greffés suivi de leur résorption tardive. Mais les greffes ainsi créées n'ont aucun caractère de tumeur mixte.

G. PETIT (d'Alfort), n'admet pas que la théorie de l'enclavement soit applicable aux tumeurs du sein. En effet chez la chienne, ce sont les mamelles inguinales et non thoraciques qui sont atteintes et, il n'y a pas lieu de songer à l'enclavement de tissu squelettogène.

De plus, il est bien difficile d'expliquer certains cas complexes par cette théorie. C'est ainsi que pour les tumeurs épidermo-squelettiques, il faudrait supposer l'enclavement du fragment de l'épithélium malpighien, l'emprunt à la cage thoracique d'un fragment ostéogène, l'englobement dans la tumeur d'une portion d'épithélium mammaire.

§ 2.

THÉORIE DE LA CELLULE NODALE DE BARD OU THÉORIE
BLASTOMÉRIQUE.

Une deuxième théorie d'ordre plus général est celle de l'*arbre histogénique* du Prof^r BARD (1) qui introduit la notion de la *cellule nodale*. Voici cette théorie :

L'ovule fécondé est une cellule totale contenant en puissance tous les tissus de l'organisme adulte. Les premières divisions de cette cellule restent semblables entre elles, et semblables à l'ovule originel, c'est-à-dire complexes et totales. Ce *processus de multiplication* de la cellule originelle, qui semblait être une pure hypothèse, a été confirmé par les recherches de ROUX, développées par BONNET en 1900. ROUX observa, au microscope, la division d'un œuf de grenouille après fécondation et fit des constatations identiques à la théorie de BARD. Les premiers blastomères restaient des cellules totales capables de donner, dans des conditions convenables, un embryon entier. Cela est vrai jusqu'au stade 8 inclusivement. Puis, ces cellules totales se divisent à l'infini, et le résultat de ce dédoublement successif est d'aboutir à des espèces tissulaires différenciées. Ce dédoublement ne s'est pas fait d'un seul coup, du fait de la division dichotomique. Il se fait une « dissociation successive des germes fusionnés, dissociation qui aboutit en fin de compte aux cellules spécifiques et unitaires de l'organisme adulte » (BARD). Les cel-

(1) L. BARD et TREVOUX *loc. cit.*

lules de transition qui marquent les étapes successives vers l'organisme adulte, sont les *cellules nodales*. Celles-ci sont de plus en plus nombreuses et de moins en moins complexes à mesure qu'on s'éloigne de la cellule originelle, c'est-à-dire de l'ovule, qui est la cellule la plus complexe, puisqu'elle contient en germe tous les tissus.

Cette théorie, qui est appuyée fortement par les faits embryologiques, a été appliquée par son auteur à la pathogénie des tumeurs à tissus multiples. Il admet qu'il reste, dans les organes, des cellules nodales dont le dédoublement s'effectue tardivement et dans des conditions imparfaites. Suivant qu'il s'agira d'une cellule nodale plus ou moins rapprochée de la souche ovulaire, la tumeur sera plus ou moins complexe depuis le tératome proprement dit jusqu'à la vulgaire tumeur mixte.

On pourrait pousser plus loin l'hypothèse et expliquer par la même théorie, comment la dégénérescence maligne des tumeurs mixtes peut porter sur tous les tissus de la tumeur qui forment une sorte de tissu souche-nodal. Or, BARD admet que la dégénérescence maligne des tumeurs à tissus multiples est « toujours une tumeur à tissu unique ».

Si nous voulons appliquer cette conception aux tumeurs mixtes du sein, battons le rappel de nos connaissances embryogéniques. Nous trouvons que les cellules nodales, origines des éléments de la glande mammaire, sont celles du bourgeon mammaire d'une part, celles de la somatopleure d'autre part. Si la différenciation ostéogène de la somatopleure et la différen-

ciation glandulaire du bourgeon mammaire sont imparfaites, nous pourrions voir se produire le mixtome du sein.

Si l'arrêt de développement ne porte que sur un ramuscule de la branche histogénique mammaire, si la différenciation ne s'est égarée que près de son terme, elle donnera naissance à l'adénome, au kyste malpighien.

Cette conception est séduisante. Elle explique merveilleusement la solidarité des tissus qui composent la tumeur mixte. Elle établit des relations de famille entre les tératomes et les tumeurs à tissus multiples des divers organes qui seraient les uns et les autres des tumeurs congénitales. Enfin, elle permet de se rendre facilement compte de leur dégénérescence maligne.

Si la théorie de la cellule nodale a été vérifiée partiellement, son application aux tumeurs mixtes du sein est une pure hypothèse. S'il était prouvé que ces tumeurs soient d'origine fœtale, on pourrait souscrire à cette théorie qui explique mieux les faits que celle de l'inclusion ; or ce n'est pas encore démontré.

§ 3.

THÉORIE DE LA DYSEMBRYOPLASIE DU PROF^r LETULLE :

LE « TERRAIN MAMMAIRE ». (1)

Le P^r LETULLE a poursuivi, pendant de longues années, ses études anatomo-pathologiques portant sur

(1) M. LETULLE: *Bull. de l'Ac. de Méd.* 1911. Les Malformations embryonnaires de la glande mammaire. Dysembryoplasies et dysembryoplasmoses du sein.

Rev. de Gynéc. 1912. Tumeurs bénignes de la mamelle. Etude histo-pathologique. Esquisse pathogénique.

de nombreux seins extirpés pour tumeurs. Après avoir examiné minutieusement de nombreuses coupes, il en arrive à subordonner les tumeurs bénignes et les tumeurs mixtes de la mamelle à certaines « malfaçons » des canaux galactophores et des acini glandulaires. Ces déficiences qui apparaîtraient pendant la période de développement de l'embryon constitueraient le « *primum movens* » de toutes les tumeurs bénignes. Il lui semble qu'il existe une relation étroite entre des lésions, en apparence disparates, mais souvent associées telles que la maladie polykystique de Reclus, le fibrome, l'adéno-fibrome, l'adénome, les tumeurs mixtes du sein.

Il construit ainsi sa théorie de la *dysembryoplasie*. Les tumeurs bénignes sont des *dysembryoplasmomes simples* et les tumeurs mixtes des *dysembryoplasmes complexes*.

Prenons cette théorie à sa base, ce qui est nécessaire pour nous en faire une idée exacte et la comparer aux autres.

Passons en revue les « malfaçons », que le P^r LETULLE décrit dans les mamelles saines, dans les mamelles atteintes de tumeurs bénignes, de kystes et de tumeurs mixtes.

A. — *Malfaçons dans les mamelles saines.* Les déficiences ne sont pas rares dans les mamelles les plus normales en apparence, mais elles demandent à être recherchées. Ce sont, par exemple, des canaux excréteurs à lumière disproportionnée, kystiforme ou à lumière normale mais avec armature élastique incomplète ou absente. Or, comme on ne trouve aucune lésion du tissu conjonctif interstitiel, il faut attribuer

à un vice de développement, cette structure anormale des canaux.

De même, dans des mamelles normales de jeunes filles vierges, on peut observer, çà et là, des placards de tissu fibreux au milieu desquels s'arrête tout à coup un canal excréteur, sans donner naissance à des lobules ou des acini terminaux. Dans certaines mamelles même, on trouve de vastes champs de tissu fibreux, une véritable amastie partielle. Il est de plus, impossible de trouver des traces de mastite ancienne qui aurait pu déterminer cette atrophie partielle de la glande.

B. Malfaçons mammaires dans les tumeurs bénignes. — Les vices de développement observés dans les mamelles saines s'exagèrent et deviennent constants dans les diverses variétés de tumeurs bénignes. Les traits qui caractérisent ces « malfaçons » sont si nets qu'elles ne peuvent pas manquer d'attirer l'attention.

Le P^r LETULLE les divise en plusieurs groupes fondamentaux :

1°) *Malfaçons par insuffisance de développement embryogénique.* — Ces lésions situées dans la tumeur, ou dans son voisinage, s'accusent essentiellement par une malformation et un rétrécissement des canaux galactophores. L'armature élastique est plus ou moins complète. Parfois, la lumière du galactophore est rétrécie par des cloisonnements conjonctivo-vasculaires ténus qui la divisent en plusieurs orifices inégaux remplis de cellules vacuolaires. L'épithélium de revêtement est à petits noyaux, entourés d'un mince protoplasma ; on trouve de petits éléments ressemblant plutôt à des endothéliums aplatis. En un mot, rien ne rappelle un

....

canal galactophore ; on a l'impression de masses conjonctivo-épithéliales embryonnaires kystomateuses.

A côté de ces rétrécissements, il peut exister aussi *des obstructions totales des canaux galactophores*. Certains canaux sont comblés par un tissu connectivo-vasculaire formant un diaphragme complet. Parfois, on reconnaît à peine la trace d'anciens canaux galactophores atrophiés. Or, comme la plupart des tumeurs bénignes étudiées par le P^r LETULLE provenaient de jeunes filles vierges exemptes, dans leur passé, de toute affection inflammatoire mammaire, il admet l'origine congénitale de ces malformations.

2°) *Malfaçons par excès dans les formations embryoniques de la mamelle*. — C'est une malfaçon par excès, que de voir deux conduits galactophores mal développés, inclus à l'intérieur d'un anneau unique, d'une seule armature de fibres élastiques. Il en est de même lorsque la muqueuse est anormalement épaisse par rapport aux dimensions générales du conduit et à son calibre. Si c'est le chorion de la muqueuse qui est hyperplasié, si cet épaissement anormal du chorion se complique de néoformations canaliculaires incluses dans son tissu connectif, il faut admettre une malfaçon canaliculaire interstitielle. La lésion hyperplasique peut porter aussi sur l'armature élastique et il se fait alors un *fibrome péricanaliculaire* isolé, décelable seulement au microscope mais pouvant se développer ultérieurement.

Enfin, il peut exister des ilots adénomateux simples à petites cellules épithéliales claires et cubiques.

En présence de telles lésions, le P^r LETULLE, conclut « qu'il s'agit bien d'un département glandulaire

dont les lobules peu délimités et les acini trop nombreux et mal agencés ont été en butte à des remaniements hyperplasiques auxquels tout processus inflammatoire demeure étranger ».

3°) *Malfaçons par aberrations formatives.* — Ici, les désordres histologiques sont encore plus variés que précédemment et nous entrons dans le cadre des tumeurs. C'est ainsi que l'on peut observer des anomalies du revêtement épithélial des canaux galactophores. Il est fréquent de découvrir des conduits bordés par des *épithéliums pavimenteux* accumulés en strates multiples. Dans d'autres cas, on note l'apparition de *cellules cylindriques à plateau et à cils vibratiles* à l'intérieur de ces canaux.

Lorsque ces malformations se compliquent d'une oblitération partielle ou complète de la lumière du canal galactophore par des bourgeons épithéliaux supportés par un tissu muqueux vasculaire, on ne peut nier leur ressemblance avec les tumeurs mixtes. Ces îlots « mixtes » intracanaliculaires caractérisés par des productions épithéliales atypiques transforment un certain nombre de canaux galactophores adénomateux en autant de cordons pleins obstrués par un tissu embryonnaire. Ces conduits mammaires sont en état de malfaçon indiscutable.

4°) *Malfaçons kystiques.* — Les kystes du sein constituent une variété intéressante de malformation mammaire. Dans leur manifestation la plus légère, ces lésions pourraient être désignées sous le nom de *cysto-adénome-myo-épithélial*, qui se présente sous l'aspect d'un grand canal galactophore dont la cavité

est spacieuse, à tendance kystique. La structure de ses parois est défectueuse, l'armature élastique est faible ou inexistante, mais, ce qui attire surtout l'attention, c'est le revêtement épithélial atypique. Les cellules qui tapissent la cavité sont remarquables par trois caractères principaux : leur volume considérable, l'avidité du protoplasma pour les couleurs acides (éosinophilie), leur polymorphisme habituel. Enfin, la couche myo-épithéliale est hypertrophiée. Il s'agit là, d'une variété d'adénome de la mamelle absolument identique aux *adénomes des glandes sudoripares*.

Le P^r LETULLE a, en outre, observé la coexistence dans ces cas, de malformations sudoripares pré ou paramammaires. Un exemple typique est l'observ. 182 du P^r Letulle (1). Il s'agit d'un cancer du sein ; on trouve échelonnées depuis la face profonde du derme jusqu'au contact des lobules mammaires, en plein tissu glandulaire, trois séries de lésions du système sudoripare. D'abord, dans l'hypoderme, près de la zone fibroléio-musculaire du mamelon, on note de vastes cavités kystiques sudoripares ; puis, à l'entrée de la mamelle, un deuxième îlot de kystes myo-épithéliaux avec revêtement de cellules épithéliales acidophiles claires, doublé d'une couche de cellules myo-épithéliales gigantesques. Plus profondément, au voisinage de la tumeur cancéreuse, on observe un troisième foyer kystique, myo-épithélial, identique au précédent.

Il est logique de penser que ces malformations sudoripares et mammaires remontent aux heures de la for-

(1) PROF^r. LETULLE : *Rev. de Gynécol.* 1912-13 *loc. cit.*

mation de ces glandes dont nous connaissons la similitude d'origine.

Après avoir décrit longuement ces kystes myo-épithéliaux, signalons les *kystes par rétention* que le P^r LETULLE considère comme résultant de la mastite chronique et qui s'accompagnent de péri-galactophorite.

Enfin, les *kystes conjunctivo-vasculaires* qui constituent la dernière variété se caractérisent par la participation effective du tissu connectivo-vasculaire à leur développement. Dans les cas les plus typiques, le kyste présente une cavité volumineuse et ses parois sont formées de débris d'un tissu conjunctivo-vasculaire dissocié par de grosses cellules vacuolaires qui remplissent la cavité d'un galactophore.

Quel est le processus qui a formé ces poches ? Est-ce un processus infectieux chronique ? Le P^r. LETULLE y voit toujours un processus régressif d'origine dysembryoplasique.

Dans d'autres cas, au contraire, le tissu connectivo-vasculaire des îlots dysembryoplasiques, au lieu de passer par les phases régressives, augmente sa nutrition et produit des îlots fibromateux associés à une hyperplasie des revêtements épithéliaux. Si la dysplasie du bourgeon connectivo-vasculaire évolue vers des néoformations métaplasiques, la tumeur mixte est constituée.

De leur côté, les épithéliums peuvent passer par les transformations les plus diverses jusqu'à l'épithélium pavimenteux à type malpighien.

Toute la série des tumeurs mixtes en est la conséquence, et il faudrait désormais les désigner sous le nom de *dysembryomes complexes* ou *dysembryoplasomes*.

Voilà, brièvement résumées, les malformations de la glande mammaire décrites par le P^r LETULLE et qui résulteraient d'un développement embryogénique défectueux de cette glande. L'ensemble des tumeurs bénignes et mixtes de la mamelle constitue la classe des dysembryomes. Ces productions sont des points faibles pour l'organisme et elles semblent plus accessibles à la métastase cancéreuse.

La dysembryoplasie est basée sur une étude histopathologique approfondie, portant sur un grand nombre de cas. Elle satisfait l'esprit, car elle permet de grouper sous la dénomination générale de dysembryomes, non seulement la plupart des tumeurs du sein, mais aussi un grand nombre de formations analogues, siégeant au niveau des divers organes.

Les lésions du même genre que l'on peut constater au niveau des glandes sudoripares de la région mammaire permettent de penser à une cause commune pour toutes ces lésions : la dysembryoplasie.

Ne voit-on pas également des tumeurs cutanées de la région mammaire ; nævus, maladie de Recklinghausen, coëxistant avec des lésions des glandes sudoripares voisines ? Ce sont des désordres comparables à ceux des tumeurs solides de la mamelle.

Un dernier argument semble être, de prime abord, en faveur de cette théorie. La maladie kystique de Reclus s'observe le plus souvent chez les jeunes filles ; et de telles lésions, dans un terrain indemne de mastite chronique, laissent à penser à l'origine dysembryoplasique. Il n'en est rien cependant. « Le fait que cette affection

survient chez des jeunes filles n'exclut pas son origine inflammatoire. Les tissus en histogénèse active sont les plus sensibles aux localisations infectieuses (ostéomyélite des adolescents). La poussée mammaire de la puberté correspond à une période de la glande en état de réceptivité ». P. MASSON.

On conçoit bien que la glande mammaire, en perpétuel état de crise, puisqu'elle participe à toutes les étapes de la vie génitale, puisse être atteinte de maléfactions diverses, de dysplasie sans qu'il s'agisse de dysembryoplasie.

§ 4.

THÉORIE MÉTAPLASIQUE.

En face des théories dont nous avons tracé les grandes lignes, et que l'on a successivement invoquées pour expliquer les tumeurs mixtes du sein, s'est dressée la *Théorie métaplasique* qui a été soutenue par de nombreux auteurs : GROHÉ (1), CORNIL, G. PETIT (2), HERRENSCHMIDT, P. MASSON (3).

Avant de pouvoir juger cette théorie dans son application au sujet qui nous occupe, il importe d'avoir sur elle quelques idées précises. Or, la métaplasie s'est modifiée, s'est adaptée aux faits nouveaux.

(1) GROHÉ : *Deutsche Zeit für Chir.* 1900.

(2) G. PETIT : *Soc. Anat.* mai 1906. Sur la pathogénie des tumeurs mixtes du sein. etc.

(3) P. MASSON : *Soc. Anat.* Juin 1913. Rôle des inflammations dans l'histogénèse de la maladie kystique du sein.

VIRCHOW l'avait définie : « Une modification de la substance fondamentale avec persistance des cellules », cette définition s'appliquant au tissu conjonctif. La métaplasie des cellules épithéliales était à peine admise pour l'épithélium cylindrique qui peut se transformer en épithélium pavimenteux stratifié. « Quant à la transformation de l'épithélium en tissu conjonctif et inversement, elle était niée jusqu'à ces dernières années » (1).

L'embryologie et l'histologie semblent très propices pour observer les transformations des divers éléments, et c'est par elles que VIRCHOW a pu décrire les modifications des tissus.

Cependant, l'embryologie n'a pas éclairci la question car les auteurs ne s'entendent pas sur les qualités des cellules originelles. Certains, admettent que la cellule primitive est indifférente puis, qu'elle se différencie, suivant les circonstances, en une espèce déterminée. Une fois la différenciation faite, elles ne se transforment plus les unes dans les autres. Par contre, d'autres auteurs admettent que les cellules embryonnaires sont déjà différenciées et concluent : *omnis cellula e cellula ejusdem generis*.

Si l'embryologie nous fournit des données insuffisantes, l'histologie nous montre de façon indiscutable des modifications profondes des cellules épithéliales et conjonctives sous l'influence de divers facteurs externes ou internes.

(1) Ed. RETTERER : *Bull. de l'Assoc. fr^{se} p. l'ét. du cancer* 15 décembre 1919, De la métaplasie,

Les auteurs ne sont point entièrement d'accord sur *la possibilité pour une cellule épithéliale de se transformer en cellule conjonctive*. Quelques faits ont été cependant fournis à l'appui de cette possibilité.

RETTERER a assisté, sur le testicule greffé, à une évolution régressive des cellules épithéliales qui acquièrent les propriétés du tissu réticulé.

HAUSER et RIBBERT admettent que les cellules épithéliales peuvent se transformer en cellules conjonctives, si elles sont isolées au milieu du tissu conjonctif.

KROMAYER, KROMPECHER, MUHLMANN admettent qu'il faut un facteur accidentel pour que l'épithélium puisse évoluer vers le tissu conjonctif.

De son côté, APOLANT greffant un adénome, a vu la tumeur présenter la structure d'un sarcome à la dixième génération.

On voit ainsi que, dans certaines conditions et, particulièrement sous l'influence de facteurs mécaniques, la cellule épithéliale pourrait se transformer en cellule conjonctive. De même, sous des facteurs analogues, la cellule conjonctive se différencierait en cellule cartilagineuse et osseuse.

Par contre, on ne connaît pas d'exemple d'évolution inverse.

Cette évolution peut se comprendre si l'on songe que la cellule épithéliale est la première en date dans l'embryon humain. Les cellules conjonctives, cartilagineuses et osseuses sont à un stade plus avancé. Il suffirait donc, d'après cela, que la nutrition d'un tissu déterminé soit troublée, pour qu'il subisse une métaplasie régressive, une sénescence.

En tout cas, la définition de VIRCHOW ne peut être acceptée aujourd'hui et nous dirons : « *La métaplasie est une transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié ou plus exactement la transformation de cellules d'un certain type en cellules d'un type différent* » (LANDOUZY et BERNARD).

La métaplasie débute par un changement de forme et de structure de la cellule, puis vient la transformation de la substance interstitielle.

Cette théorie a été appliquée aux tumeurs du sein. P. MASSON, qui la défend ardemment, pense que l'inflammation est à la base de cette métaplasie régressive. Lorsqu'elle aura poussé le tissu de l'organe malade à végéter, à proliférer ; les hyperplasies, voire même les tumeurs, qui en seront la manifestation, pourront, reproduire tel ou tel stade de l'évolution embryogénique du tissu ou de l'organe.

Ainsi, la maladie kystique relève d'une inflammation chronique ancienne quelqu'en soit la nature microbienne (théorie tuberculeuse de PONCET et LERICHE). Cette notion pathogénique est acceptée par la plupart des chirurgiens et des anatomo-pathologistes. Le P^r LETULLE, lui-même, l'a constatée maintes fois. Cette inflammation chronique de la maladie kystique produit des transformations épithéliales.

Les canaux galactophores s'oblitérent, la cavité des acini se dilate et devient kystique, leur épithélium prend le type excréteur, la plupart de ses cellules *deviennent basophiles* et la couche myo-épithéliale est particulièrement développée. En somme, cette métaplasie aboutit à la formation d'un *épithélium galactophore*

typique. C'est exactement la même transformation qui se produit dans la tuberculose mammaire, ainsi que l'a bien montré P. MASSON. Il se produit dans les deux cas une « *dédifférenciation* » des épithéliums des acini qui les ramène au type cellulaire moins spécialisé des canaux galactophores.

Cette métaplasie peut même être poussée plus loin et aboutir à la formation d'un épithélium du *type sudoripare*. En général, cette métamorphose est tardive et ne se produit qu'après la disparition des phénomènes inflammatoires. Les glandes, ainsi transformées, sont kystiques avec une couche épithéliale remarquable à plusieurs caractères : son polymorphisme, l'avidité du protoplasma pour les *couleurs acides*, le volume considérable des cellules et, enfin, par une couche myo-épithéliale hypertrophiée. Ne retrouvons nous pas là, cette variété de kystes décrits par le P^r. LETULLE sous le nom de *cysto-adénome-myo-épithélial*, qui coexiste souvent avec d'autres malformations sudoripares ? Or, il ne s'agit pas de glandes sudoripares hétérotopiques puisque sur des coupes heureuses on peut assister à toutes les étapes de cette métamorphose.

Si les choses vont plus loin, on peut fort bien concevoir la métaplasie régressive de l'épithélium du *type sudoripare* en épithélium du *type malpighien*.

De plus, ces glandes à type galactophore ou sudoripare présentent souvent des proliférations fibro-épithéliales ou épithéliales qui les acheminent vers l'adénome et l'épithélioma.

Nous arrivons ainsi à une conclusion entièrement différente de celle du P^r. LETULLE : « Les malforma-

tions mammaires doivent être considérées, sinon toujours, du moins souvent, comme les séquelles d'inflammations et non, comme de simples anomalies de développement » P. MASSON.

Les faits observés par le P^r LETULLE et P. MASSON sont les mêmes, mais l'interprétation diffère. L'avenir tranchera ce débat.

La théorie de la métaplasie régressive a subi de nombreuses critiques. Les partisans de la spécificité cellulaire n'admettent point qu'un tissu arrivé par suite d'une évolution normale, à conquérir des qualités spécifiques, puisse ultérieurement en changer. Leur objection ne saurait subsister devant les nombreux exemples de métaplasie que nous fournit la pathologie générale.

On lui a fait un grief plus sérieux. Elle n'expliquerait pas la synthèse des tissus qu'est la tumeur mixte. Si le tissu épithélial glandulaire devient malpighien, si le tissu fibreux du sein devient cartilagineux ou osseux, on aura une pluralité de tumeurs simples et non une tumeur mixte (P. NADAL).

Ce grief est réfuté sans peine si l'on songe que la métaplasie peut affecter simultanément le tissu épithélial et le tissu conjonctif qui peuvent subir en même temps la métaplasie régressive ou la paraplasie.

Par contre, cette conception explique bien la formation d'ilots cartilagineux et osseux aux dépens du tissu conjonctif de la mamelle. De même, on conçoit la présence d'adénomes à type sudoripare ainsi que les nombreuses tumeurs contenant de l'épithélium malpighien.

Les étapes successives de cette métamorphose n'ont-elles pas été suivies au microscope par P. MASSON ?

Une observation curieuse de CORNIL nous montre dans une tumeur de la mamelle de la chienne, le tissu chondroïde et osseux se développant au pourtour de culs-de-sac et acini mammaires adultes, et c'était bien le tissu conjonctif « interposé aux acini, qui faisait les frais de la constitution de ces tumeurs ».

Une observation non moins curieuse est celle d'un *adénome ossifié du cæcum* chez le cheval (1) qui plaide en faveur de cette manière de voir. Il y a bien eu là, une transformation complète en tissu osseux de la charpente conjonctive d'un adénome. On ne saurait prétendre qu'un tissu squelettogène soit primitivement inclus dans l'intestin au point où l'adénome s'est développé.

Ce fait rend moins surprenante la formation du cartilage et de l'os dans les tumeurs mixtes du sein. L'observ. X nous montre bien, dans une tumeur mixte du sein, une transformation directe du tissu fibreux en tissu cartilagineux ou même directement en tissu osseux. Après de telles constatations, il est difficile de ne pas admettre la théorie métaplasique.

De même, l'observ. IV, de cancer du sein avec évolution épidermoïdale des cellules glandulaires, est favorable à cette conception, à cause de l'âge avancé de cette malade (80 ans), chez laquelle on ne peut que difficilement admettre des lésions congénitales.

(1) G. PETIT (d'Alfort). *Soc. anat.*, 1902.

§ 5.

THÉORIE DE R. TRIPIER ET DU P^r PAVIOT.

La conception de R. TRIPIER (1) sur l'origine des tumeurs, peut s'appliquer aux tumeurs mixtes du sein selon l'enseignement du P^r PAVIOT.

« Les divers éléments constitutifs des tumeurs, comme ceux des productions inflammatoires et des tissus normaux, proviennent du sang, qui, très rationnellement, en fournissant aux tissus leurs matériaux de nutrition, leur procurent également les éléments nécessaires à la rénovation des cellules au fur et à mesure de leur destruction, ce qui est, en définitive, un phénomène de nutrition ».

Pour R. TRIPIER, les tumeurs proviennent d'un arrêt des cellules nutritives d'un tissu en un point déterminé et sous une cause encore inconnue.

Les conditions de vitalité de la glande mammaire sont celles d'une glande ectodermique. Il est donc possible que certaines modalités évolutives tumorales s'opèrent dans un sens ancestral.

Le même raisonnement peut s'appliquer aussi aux tumeurs du tissu conjonctif de la glande mammaire.

Les tumeurs du tissu conjonctif résultent « d'une déviation évolutive des cellules de ce tissu capable de

(1) R. TRIPIER. *Traité d'anatomie pathologique générale*. 1904.

reproduire, plus ou moins, les caractères propres du tissu, ou de s'en éloigner beaucoup, suivant le degré des conditions anormales dans lesquelles se trouve le tissu conjonctif affecté » R. TRIPIER.

§ 6.

APPRÉCIATIONS.

Nous avons étudié, avec quelques détails, les diverses conceptions qui cherchent la pathogénie des tumeurs du sein à tissus multiples. Les trois premières ne diffèrent entre elles que par des points de détail, mais, toutes cherchent à établir l'origine embryonnaire de ces tumeurs. Les deux autres, au contraire, admettent qu'elles sont inexistantes chez l'embryon et qu'elles résultent de la déviation évolutive des cellules des tissus arrivés à l'état adulte.

Il serait téméraire de vouloir trancher le débat sur un tel sujet. Néanmoins, de sérieux arguments, que nous avons envisagés au cours de cet exposé, font pencher la balance en faveur de la théorie métaplasique ou de la théorie de R. TRIPIER et du Prof. PAVIOT qui présentent entre elles une certaine analogie.

R. TRIPIER, ainsi que la plupart des auteurs, a démontré fausse la théorie de l'évolution tardive des cellules embryonnaires restées telles dans l'organisme, car « on ne découvre jamais ces germes et l'on ne saurait expliquer leur état latent. Du reste, on ne peut même pas assimiler les productions pathologiques observées dans le cours du développement et de l'évolution de l'or-

ganisme aux altérations survenues dans sa période de formation ».

Dans la période de la vie formative, on n'observe aucune des altérations de la glande mammaire que nous qualifions de tumeurs mixtes. R. TRIPIER n'admet pas les tumeurs du fœtus et il critique l'imprécision des observations colligées par TRÉVOUX. Les seuls troubles qui résultent de l'action des agents nocifs sur les embryons, sont des *malformations*, des « *malfaçons* », qui ne doivent pas être classées parmi les tumeurs.

Analysons toutes les tumeurs à tissus multiples qui ont été publiées. Elles ont été constatées sans exception, chez des femmes ayant au moins dépassé l'âge de la puberté. Pourquoi conclure alors que la dysembryoplasie est la cause évidente des tumeurs mixtes comme elle serait, d'après le P^r. LETULLE, la cause de la plupart des tumeurs bénignes de l'organisme ? (1)

Si alors, on voulait remonter à la source de cette dysembryoplasie, il faudrait, à coup sûr, faire intervenir des phénomènes infectieux ou toxiques qui agiraient sur le fœtus *in utero*. C'est faire jouer un grand rôle à la pathologie du fœtus. Il nous paraît bien plus vraisemblable que les états toxi-infectieux, suffisamment nombreux et variés chez l'adulte, puissent créer en des points particuliers de l'organisme (dans la glande mammaire p. ex.), un trouble dans l'évolution normale de ses tissus et, par conséquent, une métaplasie ou une paraplasie.

(1) LETULLE et NATTAN-LARRIER *Précis d'Anatomie pathologique* Tome I. 1912

CHAPITRE VII.

ETUDE CLINIQUE ET TRAITEMENT.

L'étude des observations de tumeurs mixtes du sein qui ont été publiées, montre que le diagnostic n'a jamais été porté. On les étiquette : « adéno-fibrome » si elles ont une marche lente, « épithélioma » ou « sarcome » si leur évolution et leurs symptômes leur donnent un caractère de malignité.

Si cependant, la tumeur avait une dureté particulière on pourrait penser à un enchondrome ou à un ostéome. Dans ce cas, la radiographie fournirait des renseignements complémentaires. Elles peuvent, tout en conservant leur caractère bénin, tout en restant encapsulées, se développer progressivement. Elles refoulent alors le tissu glandulaire sans contracter des adhérences, sans envahir les lymphatiques. Lorsqu'elles ont gagné la surface cutanée, elles la détruisent par usure, sans l'envahir.

Les tumeurs à tissus multiples ont donc le plus souvent un caractère de bénignité, mais elles sont toujours sous la menace de la dégénérescence maligne et des métastases qui présentent une structure mixte.

Le *pronostic* reste donc subordonné à la possibilité d'une dégénérescence maligne et l'intervention s'impose dans tous les cas.

On pratiquera l'énucléation de la tumeur si elle est encapsulée, l'amputation du sein avec ou sans curage de l'aisselle, si elle a évolué vers la malignité.

.....

CONCLUSIONS.

1° Les tumeurs du sein à tissus multiples sont rares chez la femme, mais plus fréquentes chez la chienne.

2° Un examen histo-pathologique attentif de toutes les tumeurs du sein extirpées, révélerait peut-être, une fréquence plus grande de ces tumeurs à tissus multiples.

3° Elles se caractérisent par l'existence, dans la glande mammaire, de productions tissulaires diverses et solitaires, dérivées de l'épithélium malpighien ou du tissu ostéo-cartilagineux.

4° Nous publions un cas nouveau de *tumeur complexe du sein à formations épithéliales glandulaires et malpighiennes dans un stroma fibreux et sarcomeux*, observé par MM. BOUCHUT et J. F. MARTIN, et nous résumons une observation nouvelle d'*épithélioma calcifié du sein avec un noyau osseux* due à l'obligeance de MM. L. BÉRARD et Ch. DUNET.

5° Ces tumeurs sont rarement congénitales, du moins la preuve ne peut en être faite. On peut attribuer leur production à une déviation des cellules nutritives des tissus adultes existants à proximité de la glande, sous l'influence d'une cause encore inconnue.

6° Les tumeurs du sein à tissus multiples n'ont pas d'existence clinique propre. Les variétés ostéo-cartilagineuses se caractérisent cliniquement par une évolution généralement bénigne, et, qui peut rester telle indéfiniment, mais, qui peut aussi, à un moment donné, devenir maligne. On ne pourrait soupçonner l'existence de ces tumeurs que par la constatation d'une dureté spéciale et par l'examen radiographique.

Vu :

P^r LE DOYEN, L'ASSESEUR

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.

JEAN LÉPINE.

PAVIOT.

Vu et permis d'imprimer.

LYON, le 22 Novembre 1920.

LE RECTEUR,
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE.

ASCHOFF.

AMEUILLE P. (V. ROUSSY).

BARD L. — *Précis d'anatomie pathologique.*

— *Lyon Médical* 1888. Des tumeurs à tissus multiples.

— *Collection Scientia* 1899. La spécificité cellulaire.

BATTLE. — *Transac. of the patho. soc. of London* 1882.

BAUMGARTNER. — *Maladies de la mamelle* in Tr. Le Dentu et Delbet.

BEZANÇON.

BLOODGOOD.

BORST. — *Geschwulstlehre* 1902.

BOWLBY. — *Transac. of the patho. soc. of London* 1882.

BRANDEIS (V. COYNE).

BRAULT. — *Bull. de l'Assoc. fr^{se}. pour l'étude du cancer.*
21 nov. 1910.

CAVAILLON (V. LERICHE).

CAMBRIA. — *Rivista clinica di science mediche.* 1887.

CHEVRIER et DELVAL. — *Soc. Anat.* juin 1910.

CLARKE. — *Transac. of the patho. soc. of London* 1890.

CORNIL. — *Les tumeurs du sein.* Paris, 1908.

— et G. PETIT. — *Soc. Anat.* Janv. 1906. Enorme chondro-sarcome ossifié de la mamelle chez une chienne.

- CORNIL et G. PETIT. — *Soc. Anat.* 1905. Tumeur de la mamelle chez une chienne.
- — — *Soc. Anat.* mars 1906. Sarco-épithéliome végétant de la mamelle chez une chienne.
- — — *Soc. Anat.* fév. 1909. Tumeurs mixtes du sein.
- CORNIL et SOULIGOUX. — *Soc. Anat.* 17 mai 1917. Ostéochondrome du sein.
- COEN. — *Bulletino de la soc. med. Bologna.* 1891.
- CORYLLOS POL. (V. HERRENSCHMIDT).
- COURCOUX ET RUBENS-DUVAL. — *Soc. Anat.* Fév. 1909.
- COYNE ET BRENDAS. — *Bull. Soc. Biol.* 1907. (Réun. biol. Bordeaux 7 mai 1907.
- CRUVEILLIER. — *Traité d'Anatomie pathologique.*
- CUSHING HARVEY. — *Bull. of the John's Hopkins Hosp.* 1905.
- DAVIDSON. — *Centralbl. für Gynaekologie* 25 sept. 1909.
- DELBET. — *Union méd.* Juillet 1895. Pathogénie des tumeurs hétérotopiques.
- DELBET, HERRENSCHMIDT ET MÉNÉTRIER. — *Travaux 2^e conf. internationale pour étude du cancer* p. 287.
- DE BOUCAUD ET P. NADAL. — *Bull. Assoc. étude cancer.* 16 janv. 1911. Tumeur mixte du sein à formations malpighiennes.
- DELVAL (V. CHEVRIER).
- DESOIL PAUL. — *Thèse de Lille* 1895.
- DOR. — *Rev. de. Chir.* 1902.
- DURHAM. — *British Medical Journal* 1883.
- FOUCHER. — *Un. méd.* 1859. Chondrome de la mamelle venant du cartilage de la 5^e côte.
- FROELL. — *Nordisches medizinisches Archiv.* (Analyse in *Journal de Chir.* Juillet 1909). Deux cas de carcinome pavimenteux du sein.
- GERMAIN R. (V. Petit).

GROHÉ. — *Deutsche Zeit, für Chir.* 1894.

GOSSET (M^{me}) ET P. MASSON. — 75 cas de tumeurs du sein.
Etude anatomo-pathologique *R. de Ch.* 1913.

HAPPEL. — *Beitr-z-Klin. Chir.*

HACKEL. — *Arch. für Klin. Chir.* 1894.

HERRENCHMIDT. — *Soc. Anat.* Déc. 1908. — Epithélioma
pavimenteux congénital du sein.

— *Bull. Assoc. étude cancer* 21 nov. 1910.

HERRENSCHMIDT ET POL CORYLLOS. — *Soc. Anat.* mai 1912.
Corpuscule de Vater-Pacini dans un épithélioma du sein.

HIÉBAUM. — *Prager. med. Wochenschrift.* 1895.

KLOB. — *Patho-Anat. der Weiblich-sexual organe* 1864.

KONJETZNY. — *Beiträge Zür Klin. Chir.* 1912.

KURSTEINER. — *Virchow's Archiv.* 1894.

LACOUTURE. (V. PIERRE-NADAL).

LESER. — *Beitz zur patho. Anat. u. Phys.* 1888.

LAUGE. — *The Medic. Record* 1881.

LECÈNE P. — *Rev. de Chir.* 1906. Les tumeurs mixtes du sein.
— et G. PETIT (de Niort). — *Soc. Anat.* 1904.

LEFAS et PÉRAIRE (V. PÉRAIRE).

LERICHE et CAVAILLON. — *Soc. Anat.* 1908. Tumeur mixte du
prolongement axillaire d'un sein cancéreux.
Ablation. Récidive. Autopsie. Examen histologique.

LETULLE M. — *Soc. Anat.* 1909. Fibro-adénome du sein avec
maladie kystique.

— *Soc. Anat.* 1909. Mode de formations des kystes dans les embryomes de la mamelle.

— *Rev. de Gynéc.* 1912-13. Tumeurs bénignes de la mamelle. Etude histopathologique. Esquisse pathogénique.

— *Bull. Acad. Méd.* 1911. Les malformations embryonnaires de la glande mammaire. Dysembryoplasies et dysembryoplasmes du sein.

LETULLE M. et NATTAN-LARRIER. — *Précis d'Anatomie pathologique*. 1912.

MALY.

MALLOIZEL, AUTEFAGE et BORNAIT. LEGUEULE. *Soc. Anat.* 1904.

MASSON P. — *Soc. Anat.* juin 1913. Rôle des inflammations dans l'histogénèse de la maladie kystique du sein.

— et M^{me} GOSSET (V. GOSSET M^{me}).

MÉDAN. — La maladie kystique de la mamelle ; ses rapports avec l'adénome kystique et l'épithélioma intracanaliculaire de Ranvier. *Th.* Toulouse déc. 12.

MÉNÉTRIER. — Le Cancer in *Tr. de Méd.* Brouardel et Gilbert.

MODEL. — *Thèse* d'Erlangen 1858.

MÜLLER. — *Ueber feinere Bau der Geschwülste*. 1838.

NADAL PIERRE. — *Soc. Anat.* juillet 1913. Evolution épidermoïdale désordonnée des éléments cellulaires dans un cancer du sein.

NADAL P. *Soc. Anat.* mai 1910. Tumeur mixte de la mamelle chez une chienne. Métastase mixte.

— *Rev. de Chir.* 1912. La notion de tumeur mixte.

— *Bull. Assoc. étude cancer.* déc. 1910. Tumeur mixte de la région mammaire. Dégénérescence mixte.

— *Bull. Assoc. étude cancer.* 20 mars et juin 1911.

NADAL P. ET LACOUTURE. — *Soc. Anat.* juin 1910. Tumeurs mixtes du sein à formations malpighiennes.

NADAL P. ET DE BOUCAUD (V. DE BOUCAUD).

NATTAN-LARRIER (V. LETULLE).

PETIT G. (D'AFORT). — *Soc. Anat.* janvier 1902. Adénomes ossifiés du cœcum chez le cheval.

— *Soc. Anat.* mai 1906. Pathogénie des tumeurs mixtes du sein.

— — fév. 1909. Tumeurs mixtes du sein.

— — mars 1910. Ostéo-chondrome végétant de la mamelle chez une chienne.

— *Bull. Assoc. étude cancer* 18 mars 1912.

PÉTIT G. ET GERMAIN. — *Bull. Assoc. étude cancer* 1912.
Nouvelles observations d'ostéo-chondromes de la
mamelle chez la chienne.

PÉTIT G. ET CORNIL (V. CORNIL).

PÉRAIRE ET LEFAS. — *Soc. Anat.* juil. 1908. Epithélioma du
sein du type malpighien.

QUÉNU. — *Tr. de Chir. Duplay-Reclus*. Tumeurs complexes
ou à tissus multiples.

RETTERRER Ed. — *Bull. Assoc. étude cancer* 15 déc. 1919.
De la métaplasie.

RIBBERT. — *Geschwulstlehre*. Bonn. 1904.

RUBENS-DUVAL. (V. COURCOUX).

ROUSSY G. ET AMEUILLE PIERRE. — *Bull. Assoc. étude can-
cer* 1911. A propos des périthéliomes. Revue criti-
que.

SALOMON ALBERT. — *Beitrag zur patho nud klinik der
Mammacarcinome Arch. p. Klin. Chir.* t. CI.

SAINT-ARNOLD. — *Virchow's Archiv. für patho. anat.* Bd
CXLVIII.

SCHMIDT BENNO. — *Archiv. für Gynaek.* Bd. XXIII. 1884.

STILLING. — *Deutsche Zeitschir. für Chir.* 1881.

STEFANI. — *Gazet. degli. Ospedali Milano* 1888.

TRÉVOUX. — *Th. de Lyon* 1888. Des tumeurs à tissus multiples.

TROELL. — *Nordicher médiz. Arch. Chir.* 1108.

TRIPPIER R. — *Traité d'Anatomie pathologique générale*.

WARREN. — *Surg. observ. on tumors*. Boston 1848. Fibro-
chondrome du sein.

WALTHER. — *Soc. de Chir.* 9 fév. 1909.

VON HACKER. *Arch. f. klin. Chir.* 1882.

WIRCHOW. — *Virchow's Archiv. für pathologische Anat.* 1885.

WAGNER. — *Archiv. für Heilunde*.

WILMS. — *Misch-Geschwulste* 1902.

— *Die Mischgeschwulste* Berlin. 1902.

TABLE DES MATIERES.

Avant-propos.

Introduction et Chap. 1^{er}.

Rappel embryologique et histologique de la
glande mammaire.

Chap. II. Définition et classification des tumeurs du sein.

Tableau des tumeurs mixtes du sein décri-
tes dans la littérature médicale.

Chap. III. Historique.

Chap. IV. Quelques observations-types.

A. Mixtomes de la lignée épithéliale malpighienne.

1. Observ. de MM. Bouchut et J. F. Martin.
2. — — P. Lecène.
3. — — Coyne et Brandeis.
4. — — Pierre Nadal.

B. Mixtomes ostéo-cartilagineux.

5. Observ. de MM. Bérard et Ch. Dunet 1920.
6. — — P. Lecène 1906.
7. — — Chevrier et Delval 1910.
8. — — Pierre Nadal 1910.
9. — — Cornil et Petit 1906.

C. Mixtomes épithélio-squelettiques.

10. Observ. de MM. G. Petit et Germain 1912.

Chap. V. Anatomie pathologique.

Description macroscopique.

— microscopique.

Dégénérescence maligne.

Chap. VI. Pathogénie.

§ 1. Théorie de l'inclusion embryonnaire.

§ 2. Théorie de la cellule nodale de Bard ou
théorie blastomérique.

§ 3. Théorie de la dysembryoplasie du Prof.
Letulle. Le « terrain mammaire ».

§ 4. Théorie métaplasique.

§ 5. Théorie de R. Tripier et du Prof. Paviot.

§ 6. Appréciations.

Chap. VII. Etude clinique et traitement.

Conclusions.

Bibliographie.

TABLE DES MATIÈRES.
